



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 189 788

A1

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 86100537.9

⑭ Anmeldetag: 17.01.86

⑮ Int. Cl. 4: A 61 K 45/06
A 61 K 31/44, A 61 K 31/54
A 61 K 31/62
//(A61K31/44, 31:405, 31:195,
31:19), (A61K31/54, 31:44)

⑯ Priorität: 23.01.85 DE 3502005

⑰ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
06.06.86 Patentblatt 86/32

⑱ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑲ Anmelder: Degussa Aktiengesellschaft
Weissfrauenstrasse 9
D-6000 Frankfurt am Main 1(DE)

⑳ Erfinder: Tibes, Ulrich, Dr.
Am Sandberg 102
D-6000 Frankfurt/Main 70(DE)

㉑ Erfinder: Welscher, Carl Heinrich, Dr.
Schmidtbonnstrasse 8
D-5300 Bonn 1(DE)

㉒ Erfinder: Hettche, Helmut, Dr.
Buchrainweg 65
D-6050 Offenbach/Main(DE)

㉓ Erfinder: Breuer, Hans-Peter, Prof.
Am Jungstück 34
D-6500 Mainz 43(DE)

㉔ Synergistische Kombination von Flupirtin und nicht-steroidalen Antiphlogistika.

㉕ Arzneimittel mit synergistischer Wirkung, enthaltend
eine Kombination des Analgetikums Flupirtin mit minde-
stens einem nicht-steroidalen Antiphlogistikum.

EP 0 189 788 A1

Die Erfindung betrifft die durch die Patentansprüche
1 definierten Gegenstände.

Die in den Patentansprüchen angegebenen Gewichtsmengen
beziehungsweise Gewichtsteile beziehen sich jeweils auf die
reinen Wirkstoffe, das heißt nicht auf Salze dieser Wirkstoffe.

5

Die Antiphlogistika, die in Kombination mit dem Flupirtin
verwendet werden, sind nicht-steroidale Antiphlogistika
mit ausgeprägter antiphlogistischer Hauptwirkung und
einer geringeren analgetischen Nebenwirkungskomponente.

10

Es handelt sich hierbei um Antiphlogistika, deren
Wirkung darauf beruht, daß sie die Bildung von Ent-
zündungsmediatoren (Stoffe, die unter anderem Ödeme
auslösen), insbesondere die Bildung der Cyclooxygenase-
produkte, hemmen. Solche Antiphlogistika sind Acetyl-
15 salicylsäure, Arylessigsäure- beziehungsweise Arylpropion-
säure-Derivate oder Oxicame. Beispielsweise handelt es
sich um Essigsäurederivate, die in α -Stellung einen
substituierten aromatischen Rest enthalten. Bei diesem
aromatischen Rest handelt es sich insbesondere um einen
20 Phenylrest, Indolrest, Indanrest, Indenrest, Pyrrolrest,
Thiazolrest, Pyrazolrest, Xanthenrest, Thioxanthenrest
oder einen 1,3,4-Trihydro-pyrano/3,4-b/7-indolrest.

25

Beispiele für solche nicht-steroidale Antiphlogistika
sind: Indometacin, Glucametacin, Sulindac, Zomepirac,
Diclofenac, Tolmetin, Amfenac, Fentiazac, Etodolac,
Eurofenac, Isofezolac, Isoxepac, Tiopinac, Pirazolac.
Besonders vorteilhaft ist eine Kombination Flupirtin mit
30 Diclofenac.

35

Ebenfalls handelt es sich beispielsweise um Propion-
säurederivate, die in α - oder β -Stellung wiederum
einen substituierten aromatischen Rest enthalten,
wobei als aromatischer Rest ein Phenylrest, ein
Phenylcarbonylrest, ein Biphenylrest, Naphthylrest,
Indolrest, 3H-3-Oxa-indolrest, Thiophenrest, Carbazol-

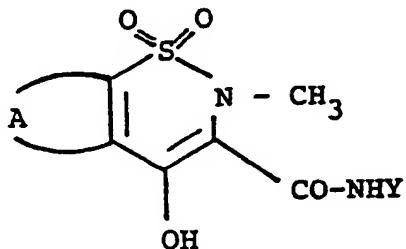
35

...

1 (*i*,*5*-Diphenyl-2-oxazolyl)-methylrest, einen (5-Chlor-phenyl-
2-furyl)-hydroxymethylrest oder einen (4-Cyclohexyl-phenyl)-
carbonylmethylrest bedeutet, wobei im Falle des 1-(4-
Chlor-phenylcarbonyl)-2-methyl-5-methoxy-3-indolylrestes
5 die Carboxygruppe der Verbindung I auch in Form des
Glucosamids vorliegen kann und wobei R₁ Methyl ist,
falls X einen 2-Fluor-4-biphenylrest, einen 3-Phenoxy-
phenyl-rest, einen 3-Phenylcarbonyl-phenylrest, einen
10 6-Methoxy-2-naphthylrest, einen *β*-Chlor-4-(3-pyrrolino)-
phenylrest, einen 4-(1-Oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-
phenylrest, einen 6-Chlor-2-carbazolylrest, einen
5-Phenylcarbonyl-2-thienylrest, einen 4-(2-Thienylcarbonyl)-
phenylrest oder einen 2-(4-Chlor-phenyl)-5-benzoxazolyl-
rest bedeutet, oder wobei der Strukturteil X-CH(R₁)- der
15 2-Acetoxy-phenylrest ist.

Weiterhin handelt es sich bei den erfindungsgemäß zur Verwendung kommenden Antiphlogistika um Oxicame (Benzothiazin-3-carbonsäureamide) der Formel

20



II

25

30

35

und gegebenenfalls deren Salze mit physiologisch unbekannten Metallen (Kationen) oder Säuren, wobei A der Formel II ein ankondensierter Benzorest oder ein ankondensierter Thieno-(2,3)-rest ist und Y einen 2-Pyridylrest oder einen 5-Methyl-3-isoxazolylrest darstellt. Ebenfalls kommen als nicht-steroidale Antiphlogistika für die erfindungsgemäße Kombination Fenamate in Frage, wie zum Beispiel Mefanaminsäure, Flufenaminsäure, Meclofenaminsäure (zum Beispiel auch in Form der Salze, zum Beispiel als Natriumsalze).

...

Die erfindungsgemäße Kombination zeigt beispielsweise im Randall-Selitto-Test, im Essigsäure-Writhing-Test oder im Hot-Plate-Test einen Synergismus der analgetischen Wirkung, die gegenüber der Analgesie des reinen Flupirtin* und dem analgetisch wirksamen Anteil der nicht-steroidalen Antiphlogistika überadditiv gesteigert ist.

Es handelt sich bei der erfindungsgemäßen Kombination um einen funktionellen Synergismus.

Es ist überraschend, daß sowohl die analgetische Hauptwirkung des Flupirtin als auch die analgetisch wirksame Komponente der nicht-steroidalen Antiphlogistika synergistisch gesteigert wird. Ebenso wird überraschend aber auch die antiphlogistische schwache Nebenkomponente des Flupirtins wie auch die antiphlogistische Hauptwirkung der nicht-steroidalen Antiphlogistika synergistisch gesteigert (zum Beispiel im Carrageenin-Ödem-Test, Bradykinin-Ödem-Test oder Adjuvans-Arthritis-Test).

Beispielsweise wird beim Essigsäure-Writhing-Test an der Maus bei einer Dosis von 2,6 mg/kg per os Flupirtin und 0,98 mg/kg per os des Antiphlogistikums Diclofenac die analgetische Wirksamkeit des Flupirtins um den Faktor 17 gesteigert. Die analgetische Wirksamkeit des Diclofenac wird zum Beispiel bei einer Dosis von 2,24 mg/kg Flupirtin und 1,77 mg/kg Diclofenac um den Faktor 7 gesteigert. So wird beispielsweise im Essigsäure-Writhing-Test an der Maus die analgetisch wirksame ED50 des Flupirtins von 44 mg/kg per os auf 2,6 mg/kg per os und die analgetisch wirksame ED50 des Diclofenac von 12 auf 1,8

35

...

* Das Flupirtin wird stets als Maleat, Gluconat oder Hydrochlorid untersucht.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Kombination geht beispielsweise aus folgenden Versuchen hervor: Diese Untersuchungen erfolgten im Essigsäure-Test (Writhing-Test) an der weißen Maus. Hierbei wird sowohl die 5 Flupirtin-Dosis (Gluconat oder Hydrochlorid) konstant gehalten und die Dosis des Antiphlogistikums (Diclofenac) variiert als auch bei konstanter Dosis des Anti-phlogistikums die Flupirtin-Dosis geändert und jeweils 10 im ersten Fall die ED50 der analgetischen Komponente des Antiphlogistikums und im zweiten Fall die analgetische Hauptwirkung des Flupirtins in der Kombination bestimmt (Methode nach Forth, Henschler und Rummel, Lehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Ausgabe 1980, Seite 65; 15 Wissenschaftsverlag, Bibliographisches Institut Mannheim, Wien und Zürich).

Die Ergebnisse zeigt die Tabelle 1:

20

• • •

25

30

35

5

10

15

20

25

30

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Writhing-Test nach Koster et al.: Fed. Proc. 18, 412 (1959)

Tier: Weisse Maus (MRI-Maus); Application: per os

Wirkstoff-Kombination	Wirkstoffdosis (mg/kg) peroral	Wirkung in % Mittel von 10 Mäusen	Diclofenac in der Kombination	
			ED50 in mg/kg Bestimmung 30 Minuten nach Substanzzgabe Methode der linearen Regression	Diclofenac
2,24 mg/kg Flupirtin (Gluconat) + Diclofenac	0,49	31,5		
	0,98	43,4		
	1,95	51,7		
	3,9	55,2		
	7,8	76,2		
	15,6	79,7		
Diclofenac in der Kombination				
3,57 mg/kg Flupirtin (Hydrochlorid) + Diclofenac	0,13	30,8		
	0,25	35,9		
	0,49	53,2		
	0,98	60,9		
	1,95	66,0		
	3,90	71,8		
	7,80	78,8		
Diclofenac in der Kombination				
...				

1 Aus der Tabelle 1 ergibt sich also ein synergistischer
Effekt in der analgetischen Wirkung der Kombination und
zwar sowohl hinsichtlich des Flupirtins als auch der
analgetischen Nebenwirkungskomponente des Antiphlogistikums
5 Diclofenac.

Die Tabellen 2 und 3 zeigen die Ergebnisse unter
Verwendung anderer Antiphlogistika. Hier wird jeweils
die Dosis des Flupirtins konstant gehalten und die
10 Dosis des Antiphlogistikums variiert und auf diese
Weise jeweils die ED50 der analgetischen Nebenwirkungs-
komponente des verwendeten Antiphlogistikums ermittelt,
wobei diese synergistisch gesteigert wird.
Wird hingegen die Flupirtin-Dosis variiert, so findet
15 man in gleicher Weise wie in Tabelle 1 angegeben ist,
auch bei den Antiphlogistika der Tabelle 2 die
synergistische Steigerung der analgetischen Flupirtin-
Wirkung.

...

20

25

30

35

5
10
15
20
25
30
35

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Wirthing-Test nach Koster et al.: Fed. Proc. 18, 412 (1959)

Tier: Weisse Maus (NMRI-Maus); Application: per os

Wirkstoff-Kombination	Wirkstoffdosis (mg/kg) peroral	Wirkung in % Mittel von 10 Mäusen	ED50 in mg/kg Bestimmung 30 Minuten nach Substanzgabe Methode der linearen Regression
Naproxen allein	0,38	21,7	Naproxen
	0,75	42,0	
	1,5	43,4	
	3,0	53,8	
	6,0	70,0	
	12,0	74,1	
	24,0	54,5	
2,24 mg/kg Flupirtin (Glucconat) + Naproxen	Naproxen	Naproxen in der Kombination	
	0,10	40,1	
	0,19	55,0	
	0,38	61,6	
		...	

1

5

10

15

20

25

30

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Writhing-Test nach Koster et al.: Fed. Proc. 18, 412 (1959)

Tier: Weiß Maus (NMRI-Maus); Application: per os

Wirkstoff-Kombination	Wirkstoffdosis (mg/kg) peroral	Wirkung in % Mittel von 10 Mäusen	ED50 in mg/kg Bestimmung 30 Minuten nach Substanzgabe Methode der linearen Regression
Acetylsalicylsäure allein	25,0	11,0	Acetylsalicylsäure
	50,0	30,1	148,07
	75,0	39,0	
	100,0	41,1	
	150,0	43,2	
	200,0	59,6	
	400,0	71,2	
Acetylsalicylsäure in der Kombination			
2,24 mg/kg Flupirtin (Glucosat) + Acetylsalicylsäure (ASS)	12,50	39,4	
	25,0	41,8	
	50,0	55,8	31,20
	100,0	68,5	
	200,0	83,6	
	400,0	89,1	
...			

0189788

5
10
15
20
25
30
35

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Widthing-Test nach Koster et al.: Fed. Proc. 18, 412 (1959)

Tier: Weisse Maus (NMRI-Maus); Application: per os

Wirkstoff-Kombination	Wirkstoffdosis (mg/kg) peroral	Wirkung in % Mittel von 10 Mäusen			ED50 in mg/kg Bestimmung 30 Minuten nach Substanzgabe Methode der linearen Regression
		Isoxicam allein	Isoxicam		
	3,0	10,1			
	4,0	30,2			
	5,0	36,7			
	6,0	46,0			
	7,0	51,1			
	8,0	62,6			
	10,0	66,2			
2,24 mg/kg Flupirtin (Hydrochlorid) + Isoxicam	Isoxicam				Isoxicam in der Kombination
	2,0	42,3			
	4,0	44,7			
	5,0	50,0			
	6,0	52,0			
	7,0	54,0			
	8,0	66,7			
	10,0	70,0			

5
10
15
20
25
30
35

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Randall-Selitto-Test nach Randall, Selitto, Arch. Int. Pharmacodyn. 111, Seite 409 (1957)

Tier: Albino-Ratte (Sprague-Dawley); Application: per os

Wirkstoff-Kombination	Wirkstoffdosis (mg/kg) peroral	Wirkung in % Mittel von 6 Ratten	ED50 in mg/kg Bestimmung 30 Minuten nach Substanzgabe Methode der linearen Regression
Indometacin allein	1,0 2,0 4,0 8,0 16,0	12,3 22,05 58,97 114,87 127,18	Indometacin 2,77
30,0 mg/kg Flupirtin (Hydrochlorid) + Indometacin	0,05 0,1 1,0	Indometacin 28,4 76,9 91,12	Indometacin, in der Kombination 0,069
			...

2,24 mg/kg per os Flupirtin und 2,0 - 10 mg/kg per os

Isoxicam oder

2,24 mg/kg per os Flupirtin und 12,5 - 400 mg/kg per os
Acetylsalicylsäure.

5

In dem Writhing-Test an der Maus kann das Gewichtsverhältnis von Flupirtin zu dem Antiphlogistikum Diclofenac beispielsweise sein:

10 1 Gewichtsteil Flupirtin auf von 0,01 bis 200 Gewichtsteile Antiphlogistikum, vorzugsweise 1 Gewichtsteil Flupirtin auf 0,01 bis 100 Gewichtsteile Antiphlogistikum, insbesondere 1 Gewichtsteil Flupirtin auf 0,01 bis 50 Gewichtsteile Antiphlogistikum.

15 Die Gewichtsverhältnisse von Flupirtin zu dem Antiphlogistikum für die erfindungsgemäße Kombination können im Writhing-Test an der Maus beispielsweise sein:

Flupirtin : Diclofenac von 1 : 0,01 bis 1 : 7,0

Flupirtin : Indometacin von 1 : 0,06 bis 1 : 3,57

Flupirtin : Naproxen von 1 : 0,17 bis 1 : 5,36

20 Flupirtin : Piroxicam von 1 : 0,22 bis 1 : 4,46

Flupirtin : Sulindac von 1 : 0,027 bis 1 : 1,67

Flupirtin : Indometacin von 1 : 0,89 bis 1 : 4,46

Flupirtin : Acetylsalicylsäure von 1 : 5,58 bis 1 : 178,6

25 Die Gesamtdosis für die Kombination in den Tierversuchen liegt beispielsweise zwischen 1 mg/kg und 300 mg/kg, vorzugsweise zwischen 2 und 100 mg/kg insbesondere zwischen 2 und 50 mg/kg per os. Beispielsweise erhält man für die synergistische analgetische Wirkung von

30 Flupirtin und Antiphlogistikum im Writhing-Test an der Maus eine 50 %ige Schmerzhemmung bei folgenden Dosen:

9,0 mg/kg per os Flupirtin und 0,29 mg/kg per os Diclofenac oder

2,24 mg/kg per os Flupirtin und 1,4 mg/kg per os

35 Indometacin oder

...

Bradykinin-Ödem-Test in Anlehnung und Modifikation der Methode von Mörsdorf et al.
 (Arch. int. Pharmacodyn. 192, 111-127 (1971). Tier: Albino Ratte (Sprague-Dawley);
 Applikation: per os

Wirkstoffkombination	Wirkstoffdosis (mg/kg) peroral	Wirkung in % (- = Hemmung) Mittel von 6 Ratten	ED ₅₀ in mg/kg Methode der linearen Regression
Flupirtin (Hydrochlorid)	5,0	+	4,6
	10,0	-	25,0
	20,0	-	13,6
	30,0	-	2,3
Diclofenac allein	1,0	+	2,9
	3,0	+	8,6
	9,0	-	31,4
	27,0	-	45,7
30,0 mg/kg Flupirtin (Hydrochlorid) + Diclofenac	Diclofenac 1,0 3,0 9,0	-	16,4 32,8 67,2 9,0
			Diclofenac in der Kombination 4,8

0189788

- dem nicht-steroidalen Antiphlogistikum enthält im allgemeinen 10 bis 300 mg, vorzugsweise 15 bis 200 mg, insbesondere 25 bis 150 mg Flupirtin und 1 bis 400 mg vorzugsweise 1 bis 350 mg, insbesondere 1 bis 300 mg
- 5 nicht-steroidales Antiphlogistikum, wobei diese Dosierungs-einheit zum Beispiel 1 bis 6mal, insbesondere 2 bis 4mal täglich verabreicht werden kann.
- Selbstverständlich können auch galenische Zubereitungen hergestellt werden, welche die oben angegebene Dosierungs-
- 10 einheit 2- bis beispielsweise 6mal enthalten. So können beispielsweise Tabletten oder Kapseln der erfindungsge-mäßen Kombination hergestellt werden, die 25 - 900 mg der Flupirtin-Komponente enthalten (bei Sachets und Granulaten zum Beispiel 25 - 1800 mg Flupirtin).
- 15 Im Falle der nicht-steroidalen Antiphlogistika vom Typ der "Arylpropionsäuren" liegt die Tagesdosis der anti-phlogistisch wirksamen Komponente zum Beispiel zwischen 50 - 1500 mg. Im allgemeinen gelten hinsichtlich der antiphlogistischen Komponenten beispielsweise die hierfür bekannten und vorgeschlagenen Tagesdosen.
- 20 Derartige Dosierungen sind beispielsweise die folgenden:

...

25

30

35

günstige Dosierungseinheit enthält zum Beispiel ca.
100 mg Flupirtin und ca. 25 mg Diclofenac, die zum
Beispiel 3mal täglich verabreicht wird.

- 5 Im folgenden sind beispielhaft für die Kombination von Flupirtin mit anderen Antiphlogistika die in einer Dosierungseinheit vorkommenden Mengen des jeweiligen Antiphlogistikums aufgeführt, wobei für das Flupirtin jeweils die Bereiche in Frage kommen, die beispielsweise oben für die Kombination mit Diclofenac angegeben sind:

Indometacin (Menge Indometacin in der Kombination mit Flupirtin pro Dosierungseinheit):

- 15 5 bis 100 mg, vorzugsweise 10 bis 70 mg, insbesondere 15 bis 50 mg.

Naproxen (Menge Naproxen in der Kombination mit Flupirtin pro Dosierungseinheit):

- 20 25 bis 250 mg, vorzugsweise 50 bis 125 mg, insbesondere 70 bis 100 mg.

Sulindac (Menge Sulindac in der Kombination mit Flupirtin pro Dosierungseinheit):

- 25 2 bis 100 mg, vorzugsweise 5 bis 75 mg, insbesondere 10 bis 50 mg.

Isoxicam (Menge Isoxicam in der Kombination mit Flupirtin pro Dosierungseinheit):

- 30 10 bis 150 mg, vorzugsweise 20 bis 100 mg, insbesondere 30 bis 75 mg.

Piroxicam (Menge Piroxicam in der Kombination mit Flupirtin pro Dosierungseinheit):

- 35 1 bis 10 mg, vorzugsweise 1 bis 7,5 mg, insbesondere 2 bis 5 mg.

...

mit Acetylsalicylsäure enthält die Kombination auf einen Gewichtsteil Flupirtin beispielsweise 10 bis 120, vorzugsweise 15 bis 60, insbesondere 20 bis 30 Gewichtsteile Acetylsalicylsäure.

5

Im allgemeinen werden für die Kombinationen mit den nicht-steroidalen Antiphlogistika vom Typ der Arylessigsäuren beziehungsweise Arylpropionsäuren beispielsweise 0,1 bis 25 mg nicht-steroidales Antiphlogistikum und

10 5 - 150 mg Flupirtin, vorzugsweise 0,2 - 20 mg nicht-steroidales Antiphlogistikum und 10 - 100 mg Flupirtin, insbesondere 0,5 - 15 mg nicht-steroidales Antiphlogistikum und 20 - 60 mg Flupirtin zum Arzneimittel formuliert.

15 Für die Kombinationen mit den nicht-steroidalen Antiphlogistika vom Typ der Oxicame werden beispielsweise 0,1 - 20 mg nicht-steroidales Antiphlogistikum und 5 - 150 mg Flupirtin, vorzugsweise 0,2 - 15 mg nicht-steroidales Antiphlogistikum und 10 - 100 mg Flupirtin, insbesondere 0,4 - 8 mg nicht-steroidales Antiphlogistikum

20 und 20 - 60 mg Flupirtin zum Arzneimittel formuliert.

Diese zuvor angegebenen Gewichtsmengen gelten vorzugsweise für homogene Mischungen von nicht-steroidalen Antiphlogistika und Flupirtin (zum Beispiel Einschichttablette). Andere Mengen und Mengenverhältnisse sind 25 selbstverständlich ebenfalls möglich, insbesondere auch bei Kapseln oder Zweischichttabletten.

Es können beispielsweise Tabletten verschiedener Größe hergestellt werden, beispielsweise mit einem Gesamtgewicht von etwa 50 - 800 mg. Sie enthalten die Wirkstoffe in den vorgenannten Mengen und übliche Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel und/oder Hilfsstoffe. Diese Tabletten können auch zur Verabreichung von Teildosen vorgesehen sein. In entsprechender Weise können 35 beispielsweise auch andere Zubereitungen, wie zum Bei-

...

1 Die Dosierungseinheit der erfindungsgemäßen Kombination kann beispielsweise enthalten:

a) bei peroralen Arzneiformen:

5 Flupirtin: 10 bis 300 mg, vorzugsweise 15 bis 200 mg, insbesondere 25 bis 150 mg;
Antiphlogistika der Formel I: beispielsweise 1 bis 400 mg, vorzugsweise 1 bis 350 mg, insbesondere 1 bis 300 mg.

10 Bei einer Kombination mit Acetylsalicylsäure enthält die Dosierungseinheit zum Beispiel 100 bis 1500 mg, vorzugsweise 200 bis 1000 mg, insbesondere 300 bis 500 mg Acetylsalicylsäure.

15 Bei einer Kombination mit Oxicamen enthält die orale Dosierungseinheit beispielsweise 1 bis 10 mg, vorzugsweise 1 bis 7,5 mg, insbesondere 2 bis 5 mg des Oxicams.

20 (Diese Dosen können beispielsweise 1 - 6, vorzugsweise 1 - 4, insbesondere 1 - 3mal täglich verabreicht werden.)

b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär):

25 Flupirtin: 50 bis 200 mg, vorzugsweise 50 bis 150 mg, insbesondere 100 bis 120 mg;
Antiphlogistika der Formel I: beispielsweise 1 bis 400 mg, vorzugsweise 1 bis 350 mg, insbesondere 1 bis 300 mg.

30 Bei einer Kombination mit Acetylsalicylsäure enthält die Dosierungseinheit zum Beispiel 100 bis 1500 mg, vorzugsweise 200 bis 1000 mg, insbesondere 300 bis 500 mg Acetylsalicylsäure.

35 Bei einer Kombination mit Oxicamen enthält die parenterale Dosierungseinheit beispielsweise 1 bis 10 mg, vorzugsweise 1 bis 7,5 mg, insbesondere 2 bis 5 mg des Oxicams.

...

- 1 Bei einer Kombination mit Oxicamen enthält eine solche Dosierungseinheit beispielsweise 1 bis 10 mg, vorzugsweise 1 bis 7,5 mg, insbesondere 2 bis 5 mg des Oxicams.
- 5 (Diese Dosen können beispielsweise 1 - 6, vorzugsweise 1 - 4, insbesondere 1 - 3mal täglich verabreicht werden.)
- 10 Die in den vorangegangenen Seiten erwähnten Mengenbereiche für die Dosierungseinheiten von Flupirtin und dem jeweiligen Antiphlogistikum sind gegeneinander austauschbar. So kann beispielsweise bei der Kombination Flupirtin - Diclofenac die Dosierungseinheit 10 - 300 mg Flupirtin und 3 - 50 mg Diclofenac oder 10 - 300 mg Flupirtin und 8 - 20 mg Diclofenac oder 25 - 150 mg Flupirtin und 3 - 50 mg Diclofenac oder 25 - 150 mg Flupirtin und 5 - 30 mg Diclofenac enthalten. Selbstverständlich können diese Bereiche einander aber auch so zugeordnet werden, daß jeweils der größte allgemeine Bereich von Flupirtin dem größten allgemeinen Bereich des Antiphlogistikums zugeordnet wird (zum Beispiel Kombination aus 10 - 300 mg Flupirtin und 3 - 50 mg Diclofenac), der Vorzungsbereich von Flupirtin dem Vorzungsbereich des jeweiligen Antiphlogistikums und der "insbesondere-Bereich" von Flupirtin dem "insbesondere-Bereich" des jeweiligen Antiphlogistikums.
- 25
- 30 - Die in den vorangegangenen Seiten angegebenen Dosen und Gewichtsteile, die sich auf die Anwendung am Menschen beziehen, sind jeweils bezogen auf die freien Basen, beziehungsweise freien Säuren -

...

1 Von besonderer Bedeutung ist hierbei, daß die
gastrointestinale Nebenwirkungsrate bei den er-
findungsgemäßen Kombinationen von Flupirtin mit den
nicht-steroidalen Antiphlogistika überraschend er-
niedrigt wird. So wurde zum Beispiel an der Albino-
Ratte (Sprague-Dawley) kein ulzerogener Effekt (Magen-
schleimhauterosion) am Magen nach einmaliger per os-Ver-
abreichung der Kombination von 30 mg/kg Flupirtin und
24 mg/kg Diclofenac 24 Stunden nach der Verabreichung
festgestellt, während nach einer Verabreichung von
24 mg/kg Diclofenac allein (per os) nach 24 Stunden bei
den Tieren Magenschleimhauterosionen auftraten.
Ebenso können an dem gleichen Tiermodell beispiels-
weise nach einmaliger Verabreichung der Kombination
von 30 mg/kg per os Flupirtin und 0,1 mg/kg per os
Indometacin keine Magenulzera innerhalb von 24 Stunden
ausgelöst werden.

Aus der folgenden Tabelle geht hervor, daß beispiels-
weise häufig die LD50 des nicht-steroidalen Anti-
phlogistikums durch die erfindungsgemäße Kombination
erhöht wird, das heißt auch die Verträglichkeit
des Antiphlogistikums wird durch die erfindungsgemäße
Kombination erhöht. Dies gilt insbesondere für solche
Antiphlogistika, die eine niedrige LD50 haben, das
heißt schwer verträglich sind, wie zum Beispiel Indometacin,
Diclofenac.

...

1

LD50-Werte für das nicht-steroidale Antiphlogistikum in der Kombination. Tier: NMRI-Maus, Applikation: per os
Methode: Litchfield; J. T., Wilcoxon, F.; J. Pharmacol. Exper. Ther. 95:99, 1949

5

Wirkstoff-Kombination
Verhältnis von Flupirtin
(Maleat) zum Anti-
phlogistikum (Gewichts-
teile)

LD50-Werte des nicht-steroidalalen
Antiphlogistikums in der
Kombination

10

Pirocixam, allein

350 mg/kg
(Basic Pharmacology and
Therapeutics 8, 4639, 80)

15

Flupirtin (Maleat) +
Pirocixam 1:1

396 mg/kg

20

Acetylsalicylsäure, allein

815 mg/kg
(Toxicology and Applied
Pharmacology 23, 537, 72)

25

Flupirtin (Maleat) +
Acetylsalicylsäure
1:13,93

1811 mg/kg

30

...

35

1 propylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat),
Stearate, Magnesium- und Calciumsalze von Fettsäuren mit
12 bis 22 C-Atomen, insbesondere der gesättigten (zum Bei-
spiel Stearate), Emulgatoren, Öle und Fette, insbesondere
5 pflanzliche (zum Beispiel Erdnussöl, Rhizinusöl, Olivenöl,
Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl, Weizenkeimöl, Sonnenblumen-
samenöl, Kabeljau-Leberöl, Mono-, Di- und Triglyceride von
gesättigten Fettsäuren $C_{12}H_{24}O_2$ bis $C_{18}H_{36}O_2$ und deren
Gemische), pharmazeutisch verträgliche ein- oder mehr-
10 wertige Alkohole und Polyglykole wie Polyethyenglykole
sowie Derivate hiervon, Ester von aliphatischen ge-
sättigten oder ungesättigten Fettsäuren (2 bis 22 C-
Atome, insbesondere 10 bis 18 C-Atome) mit einwertigen
aliphatischen Alkoholen (1 bis 20 C-Atome) oder mehr-
15 wertigen Alkoholen wie Glykolen, Glycerin, Diethyl-
englykol, Pentaerythrit, Sorbit, Mannit und so weiter,
die gegebenenfalls auch veretheret sein können, Ester der
Zitronensäure mit primären Alkoholen und Essigsäure, Benzyl-
benzoat, Dioxolane, Glyzerinformale, Tetrahydrofurfuryl-
20 alkohol, Polyglykolether mit C_1-C_{12} -Alkoholen, Dimethyl-
acetamid, Lactamide, Lactate, Ethylcarbonate, Silicone
(insbesondere mittelviskose Polydimethylsiloxane),
Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Calciumphosphat,
Natriumphosphat, Magnesiumcarbonat und ähnliche.

25 Als weitere Hilfsstoffe kommen auch Stoffe in Frage, die
den Zerfall bewirken (sogenannte Sprengmittel) wie:
quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethyl-
stärke, Natriumcarboxymethylcellulose oder mikrokristalline
30 Cellulose. Ebenfalls können bekannte Hüllstoffe verwendet
werden wie zum Beispiel: Polyacrylsäureester, Cellulose-
ether und ähnliche.

35 Zur Herstellung von Lösungen und Suspensionen kommen
beispielsweise Wasser oder physiologisch verträgliche

...

1 Beispiele für Oleotriglyceride sind Olivenöl, Erdnussöl,
Rhizinusöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl.
Siehe auch Dr. H.P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für
Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" 1971, S. 191-195.

5 Darüberhinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln,
Stabilisatoren, Puffersubstanzen, zum Beispiel Calcium-
hydrogenphosphat, kolloidales Aluminiumhydroxyd, Ge-
schmackskorrigentien, Süßmitteln, Farbstoffen, Anti-
oxydantien und Komplexbildnern (zum Beispiel Ethylen-
10 diaminotetraessigsäure) und dergleichen möglich.
Gegebenenfalls ist zur Stabilisierung der Wirkstoff-
moleküle mit physiologisch verträglichen Säuren oder
Puffern auf einen pH-Bereich von ca. 2 bis 8 einzu-
stellen. Im allgemeinen wird ein möglichst neutraler
15 bis schwach saurer (bis pH 5) pH-Wert bevorzugt.

Als Antioxydantien kommen beispielsweise Natriummetabi-
sulfit, Ascorbinsäure, Gallussäure, Gallussäure-alkyl-
ester, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajaretsäure,
20 Tocopherole sowie Tocopherole + Synergisten (Stoffe,
die Schwermetalle durch Komplexbildung binden, bei-
spielsweise Lecithin, Ascorbinsäure, Phosphorsäure) zur
Anwendung. Der Zusatz der Synergisten steigert die anti-
oxygene Wirkung der Tocopherole erheblich.

25 Als Konservierungsmittel kommen beispielsweise Sorbin-
säure, p-Hydroxybenzoësäureester (zum Beispiel Nieder-
alkylester), Benzoësäure, Natriumbenzoat, Trichloriso-
butylaikohol, Phenol, Kresol, Benzethoniumchlorid und
Formalinderivate in Betracht.

30 Die pharmazeutische und galenische Handhabung der er-
findungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach den üblichen
Standardmethoden. Beispielsweise werden Wirkstoff(e) un-
Hilfs- beziehungsweise Trägerstoffe durch Rühren oder
35 Homogenisieren (zum Beispiel mittels üblicher Mischgerät)

...

1 Kurze Beschreibung der in der Anmeldung erwähnten
pharmakologischen Testmethoden

5 Randall-Selitto-Test (Entzündungsschmerz an der Ratte):

In Anlehnung an die Methode von Randall und Selitto
(L.O. Randall, J.J. Selitto, Arch. int. Pharmacodyn.,
Band 111, Seite 409-418, 1957) erhalten Ratten 0,1 ml
10 einer 20 %igen (in entmineralisiertem Wasser) Brauer-
hefesuspension in die rechte Hinterpfote subplantar
injiziert. 2 1/2 Stunden danach werden die Prüfsubstanzen
verabreicht und 30 Minuten später die Schmerzschwelle
mit einem Algesiometer als Druck (in Gramm) auf die
15 entzündete Pfote gemessen (Geräte von Ugo Basile, Mailand,
Italien). Als Kriterium gilt die Abwehrreaktion der Tiere,
die Pfote wegzuziehen und/oder sich aus dem Griff des
Experimentators zu befreien. Die Substanzwirkung wird aus
der Erhöhung der Schmerzschwelle gegenüber einer unbe-
20 handelten Kontrollgruppe ermittelt. Der Versuchsablauf
unterscheidet sich von der Originalmethode dadurch, daß
die Substanzen erst 2 1/2 Stunden nach der Ödemsetzung
und nicht mit dieser gleichzeitig verabreicht werden.
Auf diese Weise soll verhindert werden, daß die Ödem-
25 entwicklung durch eine mögliche antiphlogistische
Wirkung gehemmt und die Analgesie überlagert beziehungs-
weise vorgetäuscht wird.
Bestimmt wird die ED50 mittels der Methode der linearen
Regression. Die ED50 ist die Dosis in mg/kg, bei der
30 rechnerisch eine 50 %ige analgetische Wirkung vorliegt.

...

1 Hot-Plate-Test:

In Anlehnung an die Methode von Janssen (P.A.J. Janssen and A.H. Jageneau, J. Pharm. Pharmacol., Band 9, 1957,

5 Seite 381-400) werden Mäuse auf eine 55,5° C heiße Platte gesetzt. Gewertet wird die Reaktionszeit bis zum "Belecken" der Pfoten. Die analgetische Wirkung der Substanzen wird als Verlängerung der Reaktionszeit (in Sekunden) gegenüber einer nur mit Vehikel behandelten

10 Kontrollgruppe in Prozent ausgedrückt.

Als ED₅₀ gilt die Dosis in mg/kg, bei der rechnerisch eine 50 %ige analgetische Wirkung vorliegt.

...

15

20

25

30

35

1 Bradykinin-Ödem-Test auf antiphlogistische Wirkung:

Als einzige Abänderung im Vergleich zum Carrageenin-
Ödem-Test wird anstelle des Carrageenins das Bradykinin
5 (Sigma B 3259) 0,01 mg/Tier in 0,1 ml einer 0,9 %igen
NaCl-Lösung subplantar injiziert.

10

15

20

25

30

35

- 1 Injektion ausgelöst, wobei die Testsubstanzen in gleicher Weise einmal täglich per os während der ganzen Versuchsdauer verabreicht werden. Die Kombination Flupirtin - Antiphlogistikum wird in Methylcellulose verabreicht.
- 5 Die Gesamtversuchsdauer mit prophylaktischer Applikation der Prüfsubstanzen beträgt 14 Tage und die mit therapeutischer Applikation 35 Tage. Die antiphlogistische Wirkung wird aus den durch Wasserverdrängung gemessenen Ödemvolumina im Vergleich zu den Ödemvolumina der unbehandelten Kontrollgruppe in Prozent berechnet sowie durch Bestimmung der Maximumsgröße aller Differenzen zum Tag 0*. Parallel wird als Standardpräparat Indometacin mitgeprüft. In der Auswertung ist auch die Bestimmung der ED₅₀ (Dosis, die 50 % Hemmung der Volumenzunahme des Ödems hervorruft) nach der Methode der linearen Regression enthalten.

...

* Bestimmung der Maximumsgröße aller Differenzen zum Tag 0 bedeutet folgendes:

In dem Versuchszeitraum wird einmal täglich bei den einzelnen Tieren die Pfotenschwellung (das heißt das Pfotenvolumen) gemessen (durch Eintauchen der Pfote in Wasser) und die Differenz jeweils zu dem Pfotenvolumen am Tage 0 bestimmt. Hieraus ergibt sich unmittelbar der Maximalwert der Schwellung während des Versuchs. Man errechnet dann den Mittelwert der Maximal-Schwellung und die dazugehörige Standardabweichung.

30

35

1 Beispiel 1

5 Kapseln mit 150 mg Flupirtinmaleat und 20 mg Diclofenac-Natrium:

10 300 g Flupirtinmaleat werden mit 40 g Diclofenac-Natrium gemischt und anschließend mit einer Lösung aus 8 g Kollidon VA 64 (BASF)* in 300 ml Wasser in üblicher Weise granuliert. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb der Maschenweite 1 mm gegeben und anschließend mit 1 g Magnesiumstearat und 1 g Hochdispersem Siliciumdioxid (Aerosil 200/Degussa) vermischt.

15 Die Mischung wird zu jeweils 175 mg in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 gefüllt.

Eine Kapsel enthält 150 mg Flupirtinmaleat und 20 mg Diclofenac-Natrium.

20 In analoger Weise können Kapseln mit 100 mg Flupirtinmaleat und 25 mg Diclofenac-Natrium hergestellt werden.

...

25

* Kollidon VA 64 ist ein Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat 60:40

30

35

Beispiel 3

Kapseln mit 40 mg beziehungsweise 20 mg Flupirtinmaleat und 10 mg beziehungsweise 5 mg Diclofenac-Natrium:

- 5 80 g Flupirtinmaleat werden mit 20 g Diclofenac-Natrium und 150 g Calciumhydrogenphosphat gemischt und anschließend mit einer Lösung von 3 g Kollidon VA 64 (BASF) in 115 ml Wasser in üblicher Weise granuliert. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb der Maschenweite 0,8 mm gegeben und anschließend mit 4 g Magnesiumstearat, 1 g Hochdispersem Siliciumdioxid und 42 g Modifizierter Stärke (Starch 1500/Colorcon) gemischt.
- 5 Die Mischung wird zu jeweils 150 mg in Hartgelatine-Kapseln der Größe 3 gefüllt.

Eine Kapsel enthält 40 mg Flupirtinmaleat und 10 mg Diclofenac-Natrium.

- 5 * In ähnlicher Weise lassen sich Kapseln mit 20 mg Flupirtinmaleat und 5 mg Diclofenac-Natrium herstellen, indem eine Mischung von 40 g Flupirtinmaleat, 10 g Diclofenac-Natrium und 200 g Calciumhydrogenphosphat mit einer Lösung von 3 g Kollidon VA 64 (BASF) in 75 ml Wasser granuliert und in der angegebenen Weise weiterverarbeitet wird.

1 Beispiel 5

Suppositorien mit 150 mg Flupirtinmaleat und 20 mg
Diclofenac-Natrium:

5 75 g Flupirtinmaleat und 10 g Diclofenac-Natrium werden
in 950 g geschmolzenem Hartfett (siehe Europäisches
Arzneibuch, Band III)* suspendiert. Nach Homogenisierung
wird die Suspension in üblicher Weise in Hohlzellen
von 2,3 ml ausgegossen und abgekühlt.

10

Ein Suppositorium vom Gewicht 2,07 g enthält 150 mg
Flupirtinmaleat und 20 mg Diclofenac-Natrium.

15

In analoger Weise können Suppositorien mit 150 mg
Flupirtinmaleat und 25 mg Diclofenac-Natrium hergestellt
werden (die Menge an geschmolzenem Hartfett ist dann
entsprechend zu verringern).

20

...

*Hartfett ist ein Gemisch von Mono-, Di- und Triglyceriden
der gesättigten Fettsäuren von $C_{10}H_{20}O_2$ bis $C_{18}H_{36}O_2$.

25

30

35

1 Beispiel 7

Kapseln mit 40 mg beziehungsweise 20 mg Flupirtinmaleat und 6 mg beziehungsweise 3 mg Piroxicam:

5

80 g Flupirtinmaleat werden mit 12 g Piroxicam und 158 g Calciumhydrogenphosphat gemischt und die Mischung mit einer Lösung von 3 g Kollidon VA 64 (BASF) in 120 ml Wasser in üblicher Weise granuliert. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb der Maschenweite 0,8 mm gegeben und anschließend mit 4 g Magnesiumstearat, 1 g Hochdispersesem Siliciumdioxid und 42 g Modifizierter Stärke (Starch 1500/Colorcon) gemischt.

10

15 Die Mischung wird zu jeweils 150 mg in Hartgelatine-Kapseln der Größe 3 gefüllt.

Eine Kapsel enthält 40 mg Flupirtinmaleat und 6 mg Piroxicam.

20

In ähnlicher Weise können Kapseln mit 20 mg Flupirtinmaleat und 3 mg Piroxicam hergestellt werden, indem 40 g Flupirtinmaleat mit 6 g Piroxicam und 204 g Calciumhydrogenphosphat gemischt, die Mischung mit einer Lösung von 3 g Kollidon VA 64 (BASF) in 75 ml Wasser granuliert und das Granulat nach dem Trocknen in der oben angegebenen Weise weiterverarbeitet wird.

25

30

...

35

1 Degussa Aktiengesellschaft
Weissfrauenstraße 9, 6000 Frankfurt/Main

5 Synergistische Kombination von Flupirtin und nicht-steroidalen Antiphlogistika

10 Patentansprüche:

- 15 1. Arzneimittel, enthaltend als Wirkstoff Flupirtin und mindestens ein nicht-steroidales Antiphlogistikum oder ein Salz dieser Verbindungen mit physiologisch unbedenklichen Säuren beziehungsweise physiologisch unbedenklichen Metallen.
- 20 2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das nicht-steroidale Antiphlogistikum Acetylsalicylsäure, ein Arylessigsäure- beziehungsweise Arylpropionsäurederivat oder ein Oxicam ist.
- 25 3. Mittel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in der Kombination auf ein Gewichtsteil Flupirtin jeweils 0,05 bis 120, vorzugsweise 0,05 bis 60 Gewichtsteile des nicht-steroidalen Antiphlogistikums kommen.
- 30
- 35

...

1 Patentansprüche für den benannten Vertragsstaat Österreich:

- 5 1. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln,
dadurch gekennzeichnet,
daß man Flupirtin und mindestens ein nicht-
steroidales Antiphlogistikum oder deren Salze mit
physiologisch unbedenklichen Säuren beziehungsweise
physiologisch unbedenklichen Metallen, gegebenenfalls
10 mit weiteren üblichen Träger- und/oder Verdünnungs-
beziehungsweise Hilfsstoffen zu pharmazeutischen
zubereitungen formuliert.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß 1 Gewichtsteil Flupirtin mit 0,05 bis 120
Gewichtsteilen des nicht-steroidalen Antiphlogistikums
20 formuliert wird.
- 25 3. Verfahren nach einem oder mehreren der voran-
gegangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß 10 bis 1800 mg, vorzugsweise 15 bis 1500 mg
Flupirtin mit 1 bis 1600 mg des nicht-steroidalen
Antiphlogistikums zu einer Dosierungseinheit
30 formuliert werden.
- 35 4. Verwendung von Flupirtin und mindestens einem nicht-
steroidalen Antiphlogistikum oder deren Salzen mit
physiologisch unbedenklichen Säuren beziehungsweise
physiologisch unbedenklichen Metallen zur Herstellung

...



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0189788

Nummer der Anmeldung

EP 86 10 0537

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE					
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrieft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)		
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 95, Nr. 21, 23. November 1981, Seite 632, Nr. 187018p, Columbus, Ohio, US; W. VON BEBENBURG et al.: "Synthesis and molecular structure of the structurally novel analgesic Flupirtin", & CHEM.-ZTG. 1981, 105(7-8), 217-19 * Zusammenfassung *	1-6	A 61 K 45/06 A 61 K 31/44 A 61 K 31/54 A 61 K 31/62 (A 61 K 31/44 A 61 K 31:405 A 61 K 31:195 A 61 K 31:19) (A 61 K 31/54 A 61 K 31:44)		
A	--- ARZNEIMITTEL FORSCHUNG, DRUG RESEARCH, Band 35(I), Nr. 1, Januar 1985, Seiten 30-43, Edition Cantor, Aulendorf/Württ, DE; V. JAKOVLEV et al.: "Untersuchungen zur pharmakologischen Wirkung von Flupirtin, einem strukturell neuartigen Analgetikum" * Seite 30, Zusammenfassung *	1-6			
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl. 4)		
			A 61 K		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.					
Recherchenort DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 17-04-1986	Prüfer BRINKMANN C.			
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE					
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist				
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument				
A : technologischer Hintergrund	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument				
O : nichtschriftliche Offenbarung					
P : Zwischenliteratur					
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie. Übereinstimmendes Dokument				

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.